

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 472

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Nicole, Christiane BONNECHERE-COMPERO

Née le 5 Février 1928 à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

LE COMA BARBITURIQUE
ET SON TRAITEMENT
PAR LA MEGIMIDE

Président : Monsieur LEMAIRE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI'

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1957

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Nicole, Christiane BONNECHERE-COMPERO

Née le 5 février 1928 à Paris

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

LE COMA BARBITURIQUE
ET SON TRAITEMENT PAR LA MEGIMIDE

--:-

Président : Monsieur LEMAIRE (Professeur)

--:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports}	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
Cliniques Chirur.	{ Hôtel-Dieu
	{ Broussais
	{ Salpêtrière
	{ Cochin
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique	{ MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie	{ FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	{ DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux	{ ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.....	DEBRE
Clinique des maladies infect.....	MOLLARET
Clinique des maladies mentales } et de l'encéphale }	DELAY
Clinique du diabète sucré et des } maladies de la nutrition }	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
	BARIETY
	J. BESANCON
	MOREAU
	de GENNES
Cliniques Médicales	
Clinique méd.hydro-climat.thér.....	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR V.-R.
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd.et de la Chir.....	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérap. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd.(ch.t.pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires(c.t.pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU CHRISTOL NEVOT BOURLIERE ETTORI POLONOVSKI J. DUPERRAT TUCHMANN BULLIARD COUJARD N.... CORNET BOYER DEPARIS BASTIN DEROBERTE GAULTIER HADENGUE DAVID LHERMITTE GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY BREGEAT DESVIGNES JUDET AUBRY MADURO BRUMPT CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX		(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER(CI) POILLEUX THOMERET VERNE(J M) MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISSAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM JOSEPH POLONOVSKI CI. MOZZICONACCI Melle LEVY CHEYMOL BARGEON DEJOURS PARROT DJOURNO GOUGEROT KREIS
Pat. Chir.		Pat. expé- riment.	
Bactério- logie		Pat. méd.	
Biol. méd.			
Chimie méd.			
Dermato-syphil.			
Embryologie			
Histologie			
Hydrologie			
Hygiène			
Mal. infect.			
Médecine)			
légale et			
du Trav.)			
Neurochir.			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophtalmo-)			
logie			
Orthopédie			
Oto-rhino-)			
laryngo.)			
Parasito.			
Parasito.col.			
Pat. chir.			

	MM.		MM.
Psychiatrie	(BARUK PICHOT	Stomato	(CHAPUT Mme CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	(AMELINE HUGUIER LEGER PADOVANI ROUX RUDLER SICARD ECALLE MAYER OFFRET RENARD	Urologie	(COUVELAIRE BROUET DREYFUS FAUVERT HAGUENAU HAMBURGER KOURILSKY MARCHAL SOULIE
Clinique chir		Clinique mēl.	
Clinique } obstét. } Clinique } ophtal }			
Secrétaire de la Faculté		M.	MOREL
Secrétaire-Adjoint		Melle	CHAINTREUIL
Bibliothécaire en Chef		Dr	HAHN
Conservateur		Melle	GOICHON
		(Melles	DUMAITRE LE NOIR METIN QUIEVREUX
Bibliothécaires.			

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A mon Fils

Avec toute mon affection.

A toute ma Famille

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Professeur de Clinique thérapeuti-
que médicale à la Faculté de
Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MONDOR

Professeur Honoraire de la Faculté
de Médecine de Paris
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine
Membre de l'Académie Française
Commandeur de la Légion d'Honneur

Avec toute notre respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur de GENNES

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris
Médecin-Chef de l'Hôpital Broussais
Commandeur de la Légion d'Honneur

Avec notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé Guy OFFRET

Chef de Service d'Ophthalmologie de
l'Hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'Honneur

En remerciement de son précieux
enseignement.

A Monsieur le Professeur Agrégé MARCHAL

Chef de Service de l'Hôpital Tenon
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage d'admiration
pour son enseignement.

A notre Jury de Thèse

LE COMA BARBITURIQUE
ET SON TRAITEMENT PAR LA MEGIMIDE

- 3 -

INTRODUCTION

-:-

Malgré diverses mesures médico-légales, le nombre des suicides et tentatives de suicide par barbituriques ne fait qu'augmenter chaque année dans les différents pays. Aussi, parallèlement à une répression à la fois matérielle et morale de cette redoutable épidémie, il n'est pas mauvais que les cliniciens ne perdent pas de vue le traitement du coma barbiturique.

Celui-ci en effet, outre sa fréquence, est redoutable pour sa haute mortalité, qui plafonne encore autour de 10 %, et s'élève à 20 % dès que le traitement a été mis en oeuvre au-delà de vingt quatre heures après le début du coma.

Certes, l'introduction de la strychnine à doses massives a constitué un beau progrès dans le traitement de l'intoxication barbiturique. Cependant le maniement de ce traitement est loin d'être facile, et bien des médecins ont considéré que la strychnine, l'amphétamine et la picrotoxine ne donnaient pas au traitement de l'intoxication barbiturique aiguë une solution pleinement définitive. Les recherches se sont donc poursuivies, non pas dans le but de trouver un produit nouveau plus efficace, mais, nous allons le voir,

dans celui d'utiliser dans cette indication particulière un produit existant, ou récemment mis au point.

Car il s'agit d'une constatation assez fortuite dans l'utilisation de la mégimide, ou bemegride, bêta-méthyl bêta-éthyl glutarimide, pour lutter contre le coma barbiturique. SHAW dans le courant de l'année 1954, expertisait le pouvoir analgésique de très nombreux produits, en utilisant le test classique de la résistance à la chaleur. Les animaux étant agressifs, le chercheur leur injecta au préalable une petite dose de barbituriques ; en étudiant le produit dit N 13, SHAW constata chez les animaux injectés l'apparition d'une forte agitation avec convulsions ; ainsi, de la série étudiée, ce corps se distinguait par des propriétés épiléptogènes, neurostimulantes, apparaissant malgré l'action des barbituriques. Par conséquent, on pouvait attribuer au produit un pouvoir antidote des barbituriques.

Ces résultats pleins de promesses furent publiés par SHAW en août 1954 ; depuis, de très nombreux travaux, chimiques, pharmacologiques, expérimentaux et bientôt cliniques parurent, assurant en deux années un volumineux dossier documentaire que nous avons consulté avec le plus grand intérêt.

Un groupe de médecins danois de l'Hôpital Bispebjerg de Copenhague, a entrepris des recherches avec la mégimide dans le traitement des troubles respiratoires de l'hyperthermie, du coma consécutifs à la prise de doses massives de barbituriques. En 1955, SHULMAN et SHAW ont apporté des résultats cliniques obtenus chez des malades ayant

fait une tentative de suicide aux barbituriques : la mégimide se révélant incontestablement un antagoniste des barbituriques.

MAC CALLUM, cette même année, avait donné du produit une description chimique et pharmacologique très complète. En France, PESTEL, toujours en 1955, résumait les premiers résultats obtenus en clinique dans le traitement du coma barbiturique.

L'année 1956 fut marquée par de nombreux travaux, ceux de KAJER-LARSEN qui, le premier, semble-t-il, dénonça les risques de la mégimide, susceptible de déclencher des psychoses délirantes et des convulsions ; un autre Danois, HOLTEN, publiait, toujours en 1956, des résultats cliniques encourageants. Le Colloque International d'Electroencéphalographie, tenu à Londres en mai 1956, montrait que la mégimide était un activant du tracé électrique cortical, au même titre que le métrazol : des auteurs tels que DELAY et collaborateurs, DROSSOPOULO, G. et J. VERDEAUX, COIRAULT apportaient de très précieux renseignements sur les propriétés convulsivantes, éveillantes, de la mégimide. LOUW, au Danemark, apportait en 1956 toujours les résultats de ses premiers essais cliniques dans l'intoxication barbiturique.

Tout récemment enfin, PLICHET a fait le bilan de la mégimide dans le traitement de l'intoxication barbiturique.

°°°

Nous nous proposons donc, après un exposé de la structure chimique de la mégimide,

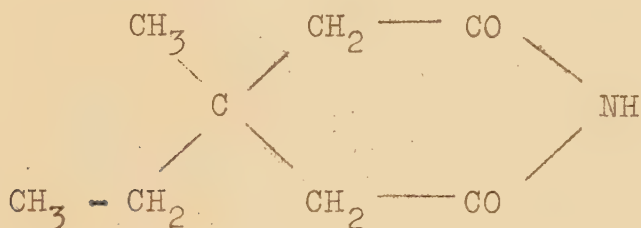
de montrer les propriétés pharmacologiques susceptibles d'être utilisées dans le traitement de l'intoxication barbiturique aiguë et grave ; ce qui nous donnera le mode d'action du produit dans l'indication qui nous occupe.

Nous verrons également le mode d'administration, la posologie et enfin les applications pratiques de cet antidote des barbituriques, applications qui seront illustrées d'observations isolées et de séries statistiques.

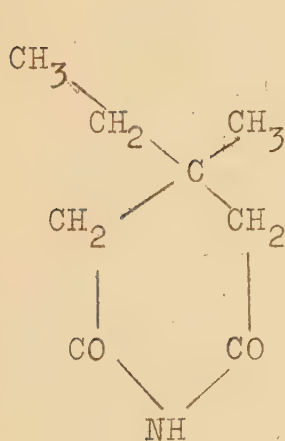
ETUDE CHIMIQUE

-:-

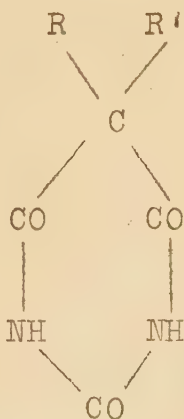
La bêta-bêta-méthyl-éthylglutarimide, ou NP 13, ou encore mégimide ou bemegride, répond à la formule suivante :



La structure chimique a donc de grandes analogies avec le noyau même des barbituriques :

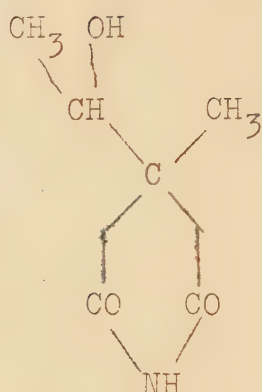


mégimide



Squelette des
barbituriques

Dérivé hydroxylé
de la mégimide

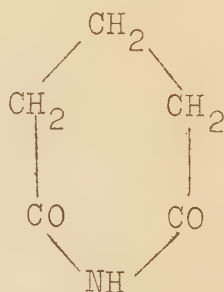


La mégimide se présente comme une substance blanche, en cristaux lamellaires hexagonaux en rosette, peu soluble dans l'eau, seulement à 0,5 pour 100 à pH neutre et à température ambiante ; elle est, par contre, soluble en milieu basique, KOH, NH₃. En solution ammoniacale, son absorption aux U.V. est maximum à 230 mμ (3-14). En clinique, on utilise une solution commerciale dont la teneur est de 5 mg par centimètre cube de sérum physiologique.

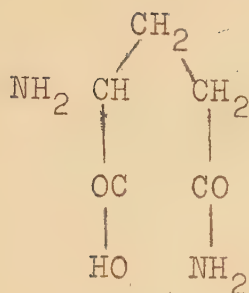
La mégimide représente l'imide de l'acide éthyl-méthyl-glutarique, et, en tant qu'imide, est faiblement acide. La solution est stable pendant un an, au bout duquel elle peut se dégrader en sels d'ammonium



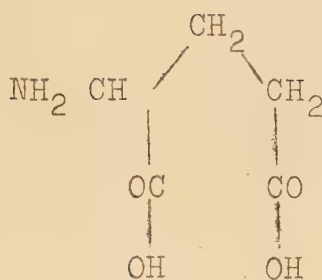
Acide glutarique



Glutarimide



Glutamine



Acide glutaminique

La réaction d'Hoffmann peut caractériser la mégimide. On sait que cette réaction consiste en l'oxydation par le brome en présence d'alcali, suivie de chauffage, neutralisation au tournesol avec de l'acide acétique, addition de ninhydrine, chauffage qui provoque une coloration bleu-violet intense.

On peut également caractériser le produit par le test à la poudre de zinc, ou par la réduction cuprique.

Il n'est pas fréquent de trouver aux imides une utilisation thérapeutique. Selon J. DELAY, trois imides seulement ont trouvé place dans la pharmacopée :

- la diéthylphtalimide (LUMIERE et PERRIN, 1920) comme hypnotique ;
- la méthylphénylsuccinimide (lifène) dans le petit mal ;
- une glutarimide, agent hypnotique sédatif anticonvulsivant (doriden).

Il est curieux de constater que dans cette série chimique, il existe des dérivés les uns convulsivants, les autres anti-

convulsivants, comme c'est le cas dans la série barbiturique. TAUBMAN a écrit que la mégimide était un barbiturique dont on aurait bouleversé les éléments.

On a donc été amené à penser que la mégimide agissait en compétition avec les barbituriques à la façon dont l'acide para-aminobenzoïde se comporte comme "anti-sulfamides", comme aussi la N-Allylmorphine agit vis-à-vis de la morphine (DELAY).

Bien que le mécanisme d'action de la mégimide conserve encore bien des obscurités, des observations pharmacologiques, expérimentales et cliniques, nous permettent de comprendre son comportement dans l'organisme humain.

APPLICATIONS PRATIQUES ET OBSERVATIONS

-:-

Il est évidemment toujours difficile d'apprécier les résultats du traitement d'une intoxication en comparant entre eux des cas sans commune mesure, c'est-à-dire survenus après la prise de doses toxiques très diverses, présentant des concentrations barbituriques sanguines très variables, et un coma de profondeur inégale.

C'est cependant sur des séries d'observations que l'on peut se faire une opinion de la valeur du nouveau traitement. Voici l'opinion très autorisée de J. DELAY, qui a d'une part pris connaissance des résultats obtenus à l'étranger, d'autre part utilisé lui-même la mégimide en tant qu'activant de l'électro-encéphalogramme, produit, dit-il, aussi démonstratif que le penta-méthylène-tétrazol, mais beaucoup plus facile à manier en raison de son action beaucoup plus lente, du caractère modéré de la crise, de l'absence d'angoisse et de la rapidité d'élimination.

Comme antidote des barbituriques, la mégimide intervient efficacement, que l'on se rallie à l'une ou l'autre thèse qui expliquent le coma barbiturique :

- celle de NILSSON : le coma ou d'une façon plus générale l'intoxication barbiturique aiguë doit être considéré comme une anesthésie se prolongeant non plus quelques heures,

comme cela se pratique en chirurgie, mais quelques jours. Par conséquent, seul importe un traitement symptomatique aussi complet que possible, évitant, en particulier, les complications respiratoires dues à l'encombrement laryngotrachéal :

- celle de KOPPANYL et FAZEKAS : si les intoxications barbituriques légères peuvent être jugulées par les seules mesures symptomatiques, les formes graves nécessitent l'emploi d'analeptiques puissants, amphétamine, picROTOXINE, pentaméthylène, tétrazol.

Mais la méthode de NILSSON ne permet pas dans ses applications pratiques, d'être choisie à bon escient, car il est souvent difficile d'apprécier la profondeur du coma, et sa durée. De plus, si vraiment l'on doit laisser le coma évoluer spontanément pendant plusieurs jours, il est souvent difficile, dans les hôpitaux surchargés, de mener une correction purement symptomatique des troubles, avec ce que cela comporte de prélèvements, examens de laboratoire, dosages individuels, surveillance permanente.

On comprend alors que la troisième solution, celle qui est proposée par la méginide, ait des partisans. Car en quelques heures, huit en moyenne, on ramène le malade à un "safe state", ou état de sécurité, de surveillance beaucoup plus facile en milieu hospitalier. Le traitement comporte alors des mesures générales, aspiration du contenu gastrique, à laquelle d'autres auteurs préfèrent le lavage gastrique, intubation endotrachéale chaque fois que manquent les réflexes laryngés et pharyngés, oxygénation, traitement antibiotique préventif : des mesures spécifiques, par

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Tout d'abord : la toxicité : le produit est très peu toxique, et, expérimentalement, l'animal survit à des doses importantes administrées en injection. En clinique également, la mégimide est considérée comme non toxique, gros avantage sur le penta-méthylène tétrazol, l'injection intra-veineuse de 500 mg ou davantage n'a pas eu d'effet sur l'électroencéphalogramme. Nous verrons cependant que des convulsions épileptiques typiques sont venues compliquer l'administration du produit (LARSEN) : parfois, également, des manifestations psychiques sont apparues. Celles-ci cèdent rapidement sous l'effet de la chlorpromazine.

°°°

Lorsque la mégimide est injectée par voie veineuse, on retrouve une forte proportion du produit, sans modifications, dans les urines. Pour MAC CALLUM, à la suite de l'introduction intra-veineuse du produit, on retrouve dans les urines un dérivé hydroxylé sur la fonction éthyl de l'urine.

L'intérêt essentiel du produit étant son action sur le système nerveux central, et plus particulièrement sur la corticalité, essayons de préciser comment les centres vont se comporter sous ses effets.

Il s'agit, et l'expérimentation sur l'animal l'avait montré à SHAW, tandis que

DELAY transposait ces résultats chez l'homme, d'un produit neurostimulant épiléptogène. Or chez tous les sujets recevant la mégimide, et même en dehors de toute notion d'intoxication barbiturique, à effet dépressif, on constate une action bulbaire probable, et, selon COIRACLT, une action périphérique, objectivée par une baisse constante de la rhéobase nerveuse. Les études chronaximétriques, qui permettent d'établir des courbes d'intensité-durée neuromusculaires au rhéotome électronique, traduisent un effet électif de la mégimide sur l'excitabilité nerveuse quinze à trente minutes après l'injection, disparue en une heure environ ; l'effet est identique mais plus durable si au lieu de la voie veineuse, on utilise la voie intramusculaire.

Dès la première recherche expérimentale, on avait constaté une atténuation de la douleur chez les animaux étudiés ; cet effet analgésique s'est confirmé chez l'homme, et a été utilisé dans le traitement de syndromes douloureux.

o°o

Sur l'appareil cardiovasculaire, la mégimide agit en exerçant un effet hypotenseur et bradycardisant chez l'animal (MEFCIER), légèrement hypertensif chez l'homme (DELAY), en particulier en ce qui concerne la maxima, avec tachycardie très minime et légère élévation thermique : SHILLAN partant de ces constatations, pense que le produit agit sur les ganglions autonomes.

Les tracés électrocardiographiques montrent une très faible modification, tachycardie

modérée, légère augmentation d'amplitude de l'onde T : les battements carotidiens augmentent d'amplitude.

Chez l'homme comme chez l'animal, on constate au niveau de l'appareil pulmonaire, une polypnée avec augmentation de l'amplitude respiratoire, la polypnée faisant défaut si le produit est injecté lentement par voie veineuse.

Le système digestif paraît peu influencé par le produit, peut-être se produit-il une légère modification des contractions intestinales.

°°°

Les constantes biologiques répondent diversement à l'action de la mégimide. Elles ont été étudiées par COIRAULT chez des sujets normaux, donc en dehors de toute intoxication barbiturique. Il semble qu'une dose variant de 50 à 150 mg de mégimide injectée dans la veine, provoque en une dizaine de minutes une éosinopénie sanguine, au niveau du chimisme sanguin, une élévation de la glycémie, une baisse fréquente de la kaliémie (COIRAULT, SHAW), une élévation des protides sanguins, alors que l'urée sanguine, la natrémie, le delta cryoscopique, demeurent inchangés. Les urines paraissent peu modifiées, en particulier en ce qui concerne le taux des électrolytes et de l'urée.

°°°

Ces différentes modifications nous permettent-elles d'interpréter le mode d'action de la mégimide ? Il faut d'abord

distinguer entre mécanisme d'action chez le sujet normal, et, ce qui nous importe davantage, mécanisme d'action en présence d'un coma barbiturique.

Dans la première éventualité, il faut se rappeler que le produit appartient à des dérivés actifs sur le métabolisme glucidique et protidique des centres nerveux. Une fraction importante de la mégimide tend à s'hydrolyser spontanément pour régénérer le sel ammoniacal du diacide correspondant, d'où constitution d'acide méthyl-glutaramique, proche de la glutamine, qui intervient probablement comme accepteur d'ammoniaque. D'où encore, selon RICHTER et DAWSON, une "compétition entre la glutamine et la mégimide", ce qui libérerait transitoirement un excès d'ammoniaque, très convulsivant même à dose faible. La narcose, barbiturique en particulier, inhibe la formation d'ammoniaque, ce qui explique son rôle anticonvulsivant (DELAY).

Dans la seconde éventualité, coma barbiturique, il faut faire intervenir une action antagoniste directe vis-à-vis des barbituriques : c'est du moins ainsi que les premiers auteurs avaient expliqué les faits. PEDERSEN a comparé 22 cas de coma barbiturique traités par la mégimide avec 74 cas de coma barbiturique traités par d'autres moyens ; et il a pu établir que chez les premiers le taux de barbiturique présent dans le sang ne diminuait pas plus vite que chez les seconds.

C'est pourquoi PEDERSEN, puis LOUW et SONNE, admettent que la mégimide agit par un effet stimulant au niveau du système nerveux central. Et ces auteurs apportent la preuve de leur hypothèse, à savoir,

sous l'effet de la drogue, une modification des tracés électro-encéphalographiques, des réflexes hyperactifs, des manifestations convulsives, des troubles psychiques.

PLICHET s'est demandé quelle pouvait être l'action de la mégimide dans des comas d'autres origines.

°°°

Il n'est pas sans intérêt enfin de noter que la symptomatologie subjective provoquée par la mégimide introduite par voie veineuse est pratiquement nulle. COIRAULT a enregistré chez ses malades "un léger fourmillement des extrémités". En tous cas, et DELAY a été des premiers à le noter, il n'existe pas avec la mégimide d'angoisse, de vomissements tels qu'on en observe à la suite de l'injection de penta-méthylène - tétrazol.

- :-

MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

- : -

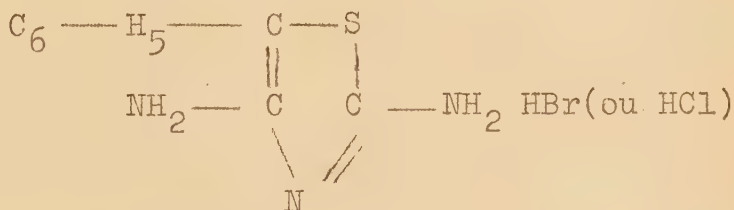
Les premiers essais cliniques de SHULMAN ont été suivis par ceux de LOUW et SONNE et portaient tous sur des comas barbituriques profonds, avec taux sanguin élevé, dépassant toujours 30 mg de barbiturique par litre et atteignant parfois 300 et même 340 mg/litre.

En clinique d'urgence, c'est la voie veineuse qui doit être choisie, avec des doses, selon les essais cités, de 500 mg de mégimide par 100 cc de sérum physiologique, sans jamais dépasser la dose de 1500 mg pour une perfusion. Les doses ont totalisé, en une seule perfusion qui demeure unique d'ailleurs, de 375 à 4.000 mg de mégimide. Dans certains cas, au contraire, les perfusions sont répétées, et certains malades en reçoivent jusqu'à quatre.

On répartit les doses dans les 24 heures, en tenant compte de la réapparition des réflexes ; on les associe à une transfusion sanguine. Le retour des réflexes, souvent même très vifs, est spectaculaire ; le coma se transforme alors en un état pseudotétanique. L'action sur la respiration est également intéressante, car l'on sait que dans le coma barbiturique des complications apnéiques sont possibles. Le retour à un rythme respiratoire normal est souvent si rapide qu'il se produit parfois au cours même de la perfusion. En même temps, la profondeur du coma diminue, avec réapparition des mouvements spontanés, déglutition, toux réflexe et

réponse à l'incitation douloureuse, tous ces phénomènes pouvant réapparaître alors que le taux sanguin en barbiturique reste encore élevé (125 mg/litre de sang chez une malade de LOUW).

La technique conseillée par SHAW est la suivante : on met en route une perfusion de sérum glucosé intra-veineux à 5 pour 100, et on injecte directement dans le tuyau toutes les trois à cinq minutes, 1 cc de solution d'un léger antidote de barbituriques potentialisateur de la mégimide, le DAPT (2:4 -Diamino-5-phénylthiazol bromhydrate ou chlorhydrate) en solution à 1,5 % soit 15 mg par cm³ :



2:4-Diamino-5-phénylthiazol en bromhydrate ou chlorhydrate (DAPT)

et immédiatement après, 10 cc de la solution de mégimide à 0,5 % (5 mg par cm³). Après chaque double injection, on prend le pouls, la tension artérielle du malade, on examine l'état de sa respiration, de ses réflexes tendineux et pharyngés, son tonus, on note les signes oculaires, les réflexes photomoteurs, les clignements ; enfin, on observe le retour des mouvements volontaires, l'état de la circulation périphérique, la température et la coloration cutanées. L'amélioration de ces divers signes commande la diminution progressive des doses injectées, jusqu'à ce que soit atteint un état dit de sécurité, malade

endormi mais avec des réflexes, un tonus normaux, retour des mouvements volontaires, grognements et pouls, tension artérielle, rythme respiratoire satisfaisants.

Devant un coma profond, il faut compter un traitement de deux heures pour la réapparition de signes de pronostic favorable, soit une dose de un gramme de mégimide (solution : 200 cc) et 0g,3 de DAPT (solution 20 cc). Le stade de sécurité étant atteint, on procède à l'ablation de la sonde endotrachéale, et on traite le malade comme sortant d'une anesthésie légère, la conscience normale étant récupérée en huit heures environ.

Un bon signe indiquant que le seuil du produit est atteint et qu'il faut diminuer ou supprimer les doses, est fourni par l'apparition de vomissements ; en injectant du thiopentone de sodium, on retourne à la tolérance et l'on peut parachever le traitement en cas de besoin.

Schématiquement, on peut dire que le réveil est rapide lorsque le taux d'acide barbiturique dans le sang est inférieur à 100 mg /litre ; au-dessus, le coma va se prolonger pendant des heures : 60, 80, 132 heures mêmes dans des cas de SHULMAN, de LOUW, et sans que le malade ait respiré spontanément pendant vingt heures.

A la suite des injections de mégimide, on a vu des reprises du coma, ce qui commande évidemment la poursuite du traitement. Les tracés électroencéphalographiques enregistrés au cours du coma barbiturique montrent, on le sait, une activité très réduite ; mais dès la perfusion du produit,

le tracé redevient normal en quelques minutes, avec, un peu plus tard, apparition des pointes-ondes de plus en plus nombreuses et annonçant la possibilité de crises paroxystiques.

Sur la respiration, le produit est efficace, et CLEMENSEN a réussi à sauver des malades apnéiques et cyanotiques par paralysie respiratoire.

Malgré l'absence de toxicité du produit, il faut reconnaître que la marge entre dose utile et dose toxique peut être étroite, comme le prouvent les cas de convulsions et de psychoses provoquées par le traitement du coma barbiturique. Sur 50 malades traités, KJAER LARSEN a noté quinze fois des psychoses plus ou moins tardives, et seize fois des convulsions immédiates.

Ces accidents psychopathiques prennent la forme d'un changement d'humeur, d'une irascibilité survenant de un à quatre jours après le réveil. Le malade est désorienté, amnésique, fabulateur, anxieux ; il présente des hallucinations visuelles, des visions fantastiques, rarement des hallucinations auditives. On se trouve en présence de phénomènes rappelant ceux qui sont observés à la suite de l'administration de mescaline, d'acide lysergique.

Des convulsions de type comitial ont été observées par LARSEN chez seize malades traités par la mégimide pour coma barbiturique. Sur ces 16 cas, on compte 4 manifestations de type grand mal, et douze de type petit mal. Ces crises comitiales sont toujours précoces, intervenant parfois dès le premier jour de la mise en oeuvre du traite-

ment, sans signes avant-coureurs, sauf les altérations du tracé électro-encéphalographique : le tracé de bas-voltage, plat, propre au coma barbiturique, devient actif sous l'effet du médicament, avec, nous l'avons vu, pointes-ondes de plus en plus nombreuses, voire même véritables orages électriques suivis peu après de crises convulsives.

Il est donc délicat de manier la posologie de la mégimide de telle sorte que le coma se dissipe suffisamment rapidement pour ne pas entraîner les diverses complications, respiratoires, circulatoires, infectieuses, qu'il comporte en puissance, mais sans toutefois créer un état d'hyperexcitabilité corticale entraînant les crises convulsives et les manifestations psychosiques. Sans doute vaut-il mieux, au prix de quelques crises rapidement jugulées, obtenir le réveil du malade et la reprise des grandes fonctions vitales. Car la prolongation de la respiration artificielle ou assistée, entre autres dangers, est pleine de risques.

Voyons maintenant les résultats obtenus par cette nouvelle méthode.

APPLICATIONS PRATIQUES ET OBSERVATIONS

-:-

Il est évidemment toujours difficile d'apprécier les résultats du traitement d'une intoxication en comparant entre eux des cas sans commune mesure, c'est-à-dire survenus après la prise de doses toxiques très diverses, présentant des concentrations barbituriques sanguines très variables, et un coma de profondeur inégale.

C'est cependant sur des séries d'observations que l'on peut se faire une opinion de la valeur du nouveau traitement. Voici l'opinion très autorisée de J. DELAY, qui a d'une part pris connaissance des résultats obtenus à l'étranger, d'autre part utilisé lui-même la mégimide en tant qu'activant de l'électro-encéphalogramme, produit, dit-il, aussi démonstratif que le penta-méthylène-tétrazol, mais beaucoup plus facile à manier en raison de son action beaucoup plus lente, du caractère modéré de la crise, de l'absence d'angoisse et de la rapidité d'élimination.

Comme antidote des barbituriques, la mégimide intervient efficacement, que l'on se rallie à l'une ou l'autre thèse qui expliquent le coma barbiturique :

- celle de NILSSON : le coma ou d'une façon plus générale l'intoxication barbiturique aiguë doit être considéré comme une anesthésie se prolongeant non plus quelques heures,

comme cela se pratique en chirurgie, mais quelques jours. Par conséquent, seul importe un traitement symptomatique aussi complet que possible, évitant, en particulier, les complications respiratoires dues à l'encombrement laryngotrachéal ;

- celle de KOPPANYL et FAZEKAS : si les intoxications barbituriques légères peuvent être jugulées par les seules mesures symptomatiques, les formes graves nécessitent l'emploi d'analeptiques puissants, amphétamine, picROTOXINE, pentaméthylène, tétrazol.

Mais la méthode de NILSSON ne permet pas dans ses applications pratiques, d'être choisie à bon escient, car il est souvent difficile d'apprécier la profondeur du coma, et sa durée. De plus, si vraiment l'on doit laisser le coma évoluer spontanément pendant plusieurs jours, il est souvent difficile, dans les hôpitaux surchargés, de mener une correction purement symptomatique des troubles, avec ce que cela comporte de prélèvements, examens de laboratoire, dosages individuels, surveillance permanente.

On comprend alors que la troisième solution, celle qui est proposée par la mégimide, ait des partisans. Car en quelques heures, huit en moyenne, on ramène le malade à un "safe state", ou état de sécurité, de surveillance beaucoup plus facile en milieu hospitalier. Le traitement comporte alors des mesures générales, aspiration du contenu gastrique, à laquelle d'autres auteurs préfèrent le lavage gastrique, intubation endotrachéale chaque fois que manquent les réflexes laryngés et pharyngés, oxygénation, traitement antibiotique préventif ; des mesures spécifiques, par

la perfusion intra-veineuse de sérum glucosé additionné de mégimide. HARRIS a employé la méthode dans 73 comas barbituriques, en déclarant que la mégimide devient l'alliée indispensable dans la lutte, en particulier contre la bronchopneumonie, complication si fréquente du coma barbiturique.

SHULMAN qui a été le premier à utiliser la mégimide dans le coma barbiturique, en a rapporté quarante et une observations ; neuf malades étaient dans un état très grave. Il n'a eu qu'un décès, que l'analyse des faits cliniques a montré comme indépendant du traitement lui-même.

Au Danemark, où la méthode a été largement appliquée aux intoxications barbituriques, la mortalité est tombée de 25 % à 3 %. MYSCHEZKY, qui a eu recours à la mégimide dans le traitement du coma barbiturique, a constaté sur 109 décès par cette intoxication, 33 % d'issues fatales par complications pulmonaires, 33 % par complications cardiaques, et 33 % par défaillance rénale ou choc tardif. Il s'agissait donc de s'attaquer à cette mortalité résiduelle, en lui appliquant la méthode de SHAW. Entre septembre et décembre 1955, vingt quatre malades ont été traités au Bispebjerg Hospital pour intoxication barbiturique, par la mégimide. LOUW et SONNE, qui se sont occupés de cette série, ont constaté une action nette et rapide sur l'activité réflexe, la fonction respiratoire, sans toutefois enregistrer d'accélération de l'élimination du poison, ni même un raccourcissement de la durée du coma. Leur opinion a été que la mégimide n'agissait pas en tant qu'antagoniste des barbituriques.

Quant à KJAER LARSEN, sur les cinquante premiers malades traités, il a enregistré, nous l'avons vu, 16 complications convulsives et quinze accidents psychopathiques rappelant ceux qui surviennent lors du sevrage en barbituriques ; il s'agissait ici de malades intoxiqués chroniques, et les accidents observés ont surtout paru en rapport avec le sevrage. Bien que les psychoses aient rapidement disparu, elles n'en constituent pas moins un sérieux inconvénient qui doit faire réfléchir avant de décider de l'indication de la mégimide. Cependant, chez six malades de LARSEN, les manifestations psychiques ont été observées à la suite de l'administration de mégimide, chez des malades qui, en dehors de la prise de barbiturique dans un but de suicide, n'étaient nullement accoutumés à ce toxique. Il ne peut donc être question de considérer les complications psychopathiques observées lors du traitement du coma barbiturique comme relevant de phénomènes de sevrage chez des intoxiqués chroniques.

C'est également par l'association mégimide et Daptazole que HOLTEN a traité dix sept cas d'intoxication barbiturique à l'Aarhus Municipal Hospital de Copenhague, entre juillet 1955 et janvier 1956. Il s'agissait de quatre formes particulièrement graves, et dans douze cas les malades étaient dans le coma lors de leur hospitalisation. Le stade de sécurité a été atteint en neuf à dix heures de traitement avec une dose totale de 1g,35 de mégimide et de 0,4 g de Daptazole dans un cas, de 1 g,5 de mégimide et 0 g,45 de Daptazole dans un autre cas. L'action du mégimide s'est montrée énergique, et véritablement antibarbiturique, déclare HOLTEN. Pour

éviter le danger de convulsions en cours de traitement, il suffit de donner la mégimide à doses moyennes, et surtout pas supérieures à celles nécessaires ; en outre, la perfusion ne doit pas être effectuée trop rapidement.

Dans une nouvelle série de 56 cas, SHAW a utilisé la mégimide en perfusion intra-veineuse lente ; le Daptazole ne lui a pas paru nécessaire dans les cas bénins ou moyens, par contre c'est un adjuvant utile dans les cas graves, en augmentant l'amplitude respiratoire et surtout en diminuant le risque d'utiliser des doses excessives de mégimide. En moins de huit heures, les malades étaient sortis du coma pour entrer dans une phase plus légère que la stupeur, le traitement conservateur du coma étant généralement en moyenne d'une durée de cinquante deux heures.

Ainsi, contrairement à d'autres auteurs, SHAW admet que la période comateuse est très nettement abrégée. Le premier effet du traitement par la mégimide seule ou associée a été l'élévation de la tension artérielle, une augmentation de la profondeur et une accélération du rythme respiratoire. Vint ensuite, en suivant l'ordre chronologique, le retour des réflexes, en particulier la flexion plantaire ; enfin, sont réapparus les mouvements volontaires avec grognements spontanés. A ce moment le stade de sécurité est atteint et l'on peut arrêter le traitement. Lorsque le malade a ingéré de 1,30 à 2 g d'un barbiturique moyennement actif, son coma ne persistant pas plus de douze heures, l'état de sécurité est généralement atteint en une heure de traitement avec 0g,5 de mégimide et 0g,2 de daptazole ; cinq heures plus tard,

un tel malade obéit aux ordres simples, et fait quelques mouvements à but précis. La convalescence à partir de ce niveau s'est toujours produite sans complication.

Lorsque la dose de barbiturique ingérée a été supérieure à deux grammes, ou s'il s'agit d'une intoxication par barbiturique à action prolongée, il faut des doses de 1g de mégitimide et de 0,3 g de daptazole. Certains malades ont bien été amenés au stade de sécurité, mais la rechute dans les huit heures qui suivent est à redouter, et il faut généralement une seconde perfusion, voire plusieurs encore avant d'obtenir un résultat définitif.

Toujours dans cette série de SHAW, la rechute s'est produite chez douze malades, mais un seul a refait un coma profond. Pendant les 48-60 heures d'inconscience après la fin du traitement, il y a eu de longues périodes au cours desquelles la tension artérielle, le pouls, la respiration restaient dans les limites normales, les malades étant aptes à effectuer quelques mouvements volontaires. Ils avaient en tous cas plus de chances de guérison qu'un sujet restant dans le coma pendant quarante heures consécutives, sans éclaircies. compte tenu du coma à escompter de la dose ingérée et de la période de temps écoulée avant la mise en œuvre du traitement.

Aucun cas de mort n'a été noté dans cette série de 56 comas barbituriques. Pour SHAW, les avantages de la méthode sur les techniques classiques ont été les suivants :

- réduction de l'intubation endotrachéale généralement prolongée ;

- diminution du risque fatal immédiat et du risque éloigné que comportent les complications tardives du coma barbiturique et de son traitement ;

- suppression de la surveillance prolongée et minutieuse du malade, véritable "fardeau" impossible à concevoir en milieu hospitalier ;

- enfin, la méthode permet de faire le diagnostic différentiel entre l'intoxication barbiturique des autres types d'intoxication et aussi de distinguer entre coma barbiturique et coma d'autres causes ; lorsqu'un gramme de mégimide a été administré sans aucun signe de réaction toxique ou d'amélioration, il faut suspecter un autre agent toxique en cause.

Nous avons cité à plusieurs reprises les opinions de LOUW et SONNE. En trois mois (septembre-décembre 1955), 24 malades entre 24 et 82 ans ont été hospitalisés à l'Hôpital Bispebjerg pour intoxication barbiturique aiguë, et traités par ces auteurs par les perfusions intra-veineuses de mégimide. Tous les cas étaient graves, comme le montraient l'état clinique et le taux sanguin des barbituriques. La mégimide s'est montrée surtout active pour stimuler l'activité réflexe et la respiration et elle a rapidement amené les malades au stade de sécurité. Mais elle n'a pas abrégé la durée du coma, ni augmenté le rythme de l'élimination du toxique du sang. Trois cas se sont compliqués de manifestations comitiales, convulsions tonico-cloniques légères et transitoires, et six cas de troubles psychiques apparus de un à trois jours après le retour de la conscience. Ces auteurs considèrent que le

produit agit probablement à la fois en tant qu'antidote et en tant que stimulant cérébral ; il n'a pas provoqué d'hypertension artérielle ni d'hyperpyrexie comme le font les analeptiques centraux et il ne semble pas augmenter la consommation oxygénée des tissus cérébraux.

Si donc l'interprétation du mode d'action de la mégimide varie d'un auteur à l'autre, si même le sens et l'amplitude de cette action - sur la durée du coma en particulier - ne sont pas appréciés toujours de la même façon, il n'en reste pas moins que la plupart des auteurs qui ont expérimenté la méthode la considèrent comme très intéressante, plus régulièrement efficace que le traitement classique, et surtout beaucoup plus facile à appliquer, puisqu'en huit à dix heures, le malade est sorti de la phase critique où une surveillance permanente est indispensable, pour entrer dans l'état dit de sécurité. La seule raison réside dans la relative fréquence des complications thérapeutiques sous la forme de crises convulsives et de phénomènes psychopathiques. Mais il semble que ce soit là des incidents évitables par une meilleure posologie, en particulier par l'adjonction de DAPT qui évite l'emploi de doses de mégimide trop élevées et trop rapidement administrées.

CONCLUSIONS

--:--

I.- Les suicides et tentatives de suicide par ingestion de fortes doses de barbituriques sont actuellement en net accroissement, malgré les diverses mesures médico-légales prises pour les éviter. Le traitement du coma barbiturique est donc une question d'actualité, que la strychninothérapie a fait progresser sans toutefois la résoudre pleinement.

II.- On comprend alors que les essais thérapeutiques se soient poursuivis, et qu'en particulier les substances utilisées pour provoquer des ondes électro-encéphalographiques, aient été essayées dans cette indication particulière. La mégimide paraît efficace en tant qu'antidote des barbituriques, assurant, par un mécanisme qui demeure encore controversé, le passage du coma à la phase dite de sécurité, obtenue en huit à dix heures au plus.

III.- La mégimide s'administre en perfusions intra-veineuses lentes, jusqu'à ce que les réflexes réapparaissent, les mouvements spontanés, l'exécution d'ordres simples, l'amélioration du syndrome biologique, assurant cette sécurité qui permet de relâcher la surveillance permanente nécessaire lors du coma barbiturique profond. Même dans les cas graves, on réussit ainsi le plus souvent à sauver le malade.

IV.- Cette nouvelle technique apporte donc de réels progrès dans le

traitement du coma barbiturique ; celui-ci est cependant avant tout d'ordre préventif, et on ne saurait trop insister sur la nécessité de multiplier les mesures médico-légales, mais aussi sociales et psychologiques dont la carence actuelle permet encore trop souvent de tels gestes irréfléchis et généralement immédiatement regrettés de l'intéressé.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : LEMAIRE

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permises d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

- E. COIRAULT, R. DAMASIO, E. SCHULLER,
B. GIRARD, H. FARAND
Essai d'un activant de l'électroencé-
phalogramme : le bémégride
Soc. d'Electroencéphalographie de Langue
Française Paris 29 mai 1956 in Rev.
Neurol. 1956
- J. DELAY, E. SCHULLER, G. DROSSOPOULO,
A. HAIM, P. CHANOIT, G. & J. VERDEAUX
Un nouvel activant de l'électroencé-
phalogramme le NP I3
C.R. Soc. Biol. 11 fév. 1956 et
Soc. Neurol. 1er mars 1956
- J. DELAY, G. et J. VERDEAUX, E. SCHULLER
P. CHANOIT, G. DROSSOPOULO
Un neurostimulant épileptogène, la
mégimide
Presse Médicale LXIV p. 1525-1527 22
septembre 1956
- G. DROSSOPOULO, H. GASTAUT, G & J. VERDEAUX
E. SCHULLER
Comparaison de l'activation électro-
encéphalographique obtenue par le
P.M.T. (métrazol) et le bémégride
(mégimide)
Colloque International d'EEG Londres
mai 1956
- C. HOLTEN
Bêta, Bêta-méth. lethyl-glutarimide
(mégimide) in treatment of barbituric
acid intoxication
Ugesk. Laeger CXVIII p.72-75 19 janv.1956

J. KJAER-LARSEN

Psychoses après antidote d'acide barbiturique (mégimide, platemisol)

Ugesk. Laeger CXVIII p. 768-773

5 juill 1956

Delirious psychosis and convulsions due to megimide

Lancet n° 6950 p. 960-967 10 nov. 1956

A. LOUW, L.M. SONNE

Essais avec la mégimide dans le traitement de l'intoxication barbiturique

Ugesk. Laeger CXVIII p. 761-768

5 juill 1956

N.E.W. MAC CALLUM

The isolation of a metabolite of β -éthyl-B méthylglutarimide (NP 13)

Journ. of Pharmacy VII p. 276 1955

M. PESTEL

Un nouveau traitement du coma barbiturique

Presse Méd. LXIII p. 1012 2 juill 1955

A. PLICHET

Le traitement de l'intoxication barbiturique par le mégimide

Presse Méd. LXV p. 226-227 6 fév. 1957

F.H. SHAW

Further experiences with "Megimide".

A barbiturate antagonist

Med. Journ. Austral. II p. 889-891

26 nov. 1955

A. SHULMAN, F.H. SHAW, N.M. CASS, R.L. WHITE

New treatment of barbiturate intoxication

Brit. Med. Journ. I p. 1238-1244

21 mai 1955

G. & J. VERDEAUX, F. DROSSOPOULO, P. CHANOIT,
E. SCHULLER

Technique de l'activation des électro-
encéphalogrammes par le NP I3 ou
mégimide

Soc. EEG Langue Française Paris 29 mai
1956 in Rev. Neurol. 1956

TABLE DES MATIERES

- : -

	Pages
Introduction	13
Etude chimique	17
Etude pharmacologique	21
Mode d'administration et posologie	26
Applications pratiques et observations.	31
Conclusions	39
Renseignements bibliographiques	41

- : -

